

UNIVERSIDADE DE BRASÍLIA - UnB
FACULDADE DE CEILÂNDIA - FCE
CURSO DE ENFERMAGEM

VALDIANE DUTRA OLIVEIRA

**EXPOSIÇÃO AOS DESREGULADORES ENDÓCRINOS E O
DESENVOLVIMENTO DO CÂNCER DE MAMA: REVISÃO SISTEMÁTICA**

Ceilândia - DF,

2018

VALDIANE DUTRA OLIVEIRA

**EXPOSIÇÃO AOS DESREGULADORES ENDÓCRINOS E O
DESENVOLVIMENTO DO CÂNCER DE MAMA: REVISÃO SISTEMÁTICA**

Trabalho de Conclusão de Curso
apresentado à disciplina Trabalho de
Conclusão de Curso de Enfermagem 2
como requisito para a obtenção do título
de bacharel em Enfermagem e
submetido à Universidade de Brasília.

Orientadora: Prof^ª. Dr^ª. Priscilla Roberta
Silva Rocha

Ceilândia – DF,

2018

Ficha catalográfica elaborada automaticamente,
com os dados fornecidos pelo(a) autor(a)

DV146r OLIVEIRA, Valdiane Dutra
Exposição aos desreguladores endócrinos e o desenvolvimento do câncer de mama: Revisão Sistemática / Valdiane Dutra Oliveira; orientador Priscilla Roberta Silva Rocha. -- Brasília, 2018.
48 p.

Monografia (Graduação - Enfermagem) -- Universidade de Brasília, 2018.

1. Neoplasias da mama. 2. Disruptores Endócrinos. 3. Densidade da Mama. 4. Exposição Ambiental. 5. Sistema Endócrino. I. Silva Rocha, Priscilla Roberta, orient. II. Título.

VALDIANE DUTRA OLIVEIRA

**EXPOSIÇÃO AOS DESREGULADORES ENDÓCRINOS E O
DESENVOLVIMENTO DO CÂNCER DE MAMA: REVISÃO SISTEMÁTICA**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado à
disciplina Trabalho de Conclusão de Curso de
Enfermagem 2 como requisito para a obtenção do título
de bacharel em Enfermagem e submetido à
Universidade de Brasília.

Aprovado em 06 de dezembro de 2018

Prof^a. Dr^a Priscilla Roberta Silva Rocha

Presidente da banca - Orientadora

Prof^a. Dr^a Adriana Maria Duarte

Membro

Prof^a. Dr^a Paula Elaine Diniz dos Reis

Membro

Prof^a. Dr^a Juliana Machado Schardosim

Membro suplente

AGRADECIMENTOS

Primeiramente agradeço a Deus. Desde que fui aprovada na Universidade de Brasília, Deus me proporcionou momentos únicos e inesquecíveis. Agradeço por todas as experiências, todas as oportunidades, as amizades e, principalmente, todo o crescimento pessoal que realizei ao longo da minha jornada. Serei eternamente grata ao Senhor por todas as bênçãos e por cuidar de mim ao longo de toda a minha trajetória.

Aos meus pais, agradeço por todo o imenso amor, pela paz e motivação que me transmitiram. Vocês são o meu maior exemplo de vida e fonte de inspiração. A minha mãe agradeço por estar sempre ao meu lado e por ter dedicado esforço, seu precioso tempo, por ser a melhor amiga e por me proporcionar a melhor formação acadêmica que pode. Ao meu pai agradeço pela sua serenidade, energias positivas e por todas as vezes que confortou o meu coração. Eu os amo infinitamente e para todo o sempre. Muito obrigada por serem os melhores pais do mundo!

Aos meus irmãos: vocês são a minha vida, me deram forças e acreditaram no meu sonho. Ao Lucas, agradeço por cada abraço recheado de carinho, pela companhia, pelo apoio e pelas suas leituras. À Letícia, agradeço pelos beijos e abraços, pelo tempo que dedicou para me animar, agradeço pelos sorrisos e pelo seu afeto. Ao Janarir, agradeço pelo encorajamento, ânimo e incentivo. Muito obrigada por estarem sempre presentes, por respeitarem e entenderem os momentos de reclusão. Tenho muito orgulho de vocês e espero poder retribuir tudo que fizeram por mim.

À Camila e Larissa, agradeço pelo carinho, pela motivação e por todas as vezes que se empenharam em estarem presentes. Ao Erinaldo, agradeço pelos conselhos e pela torcida positiva.

Aos meus avós, agradeço pelo carinho, pelas orações, pelas conversas e palavras de conforto. Eu os amo muito, obrigada pela paciência e por todo o apoio que sempre me transmitiram!

Aos meus amigos e colegas, agradeço por todos os momentos compartilhados, aprendi muito com cada um. Agradeço especialmente aos amigos que a universidade me

presenteou e que me auxiliaram, deram forças e contribuíram para o meu crescimento profissional e pessoal: Álex Mendes Crisóstomo, Bárbara Teixeira Rocha, Laís Marques Ramos, Samir Lúcio Andrade, Tatielle Louzeiro Vilarindo e Valmir José Bezerra muito obrigada por todos os momentos de apoio e por cada abraço.

A todos os professores que contribuíram para o meu crescimento acadêmico agradeço infinitamente. Às queridas professoras Casandra Ponce de Leon e Michele Zampieri Ipolito agradeço por me inspirarem a ser uma profissional melhor a cada dia.

As professoras doutoras: Adriana Maria Duarte, Paula Elaine Diniz dos Reis e Juliana Machado Schardosim agradeço pela disponibilidade em participar e contribuir nessa banca.

À minha magnífica orientadora, Professora Dr^a Priscilla Rocha agradeço por ter aceitado essa orientação, pelas contribuições e sobretudo por acompanhar a minha jornada acadêmica, me inspirar à ser uma boa profissional, pela dedicação, tempo e paciência que dedicou a esta monografia. Sua orientação e presença fizeram toda a diferença na minha caminhada. Serei eternamente grata!

Por fim, agradeço a todos que me apoiaram e que auxiliaram na realização desse trabalho, mas que não se encontram aqui nominados.

RESUMO

Os desreguladores endócrinos são substâncias exógenas sintéticas ou naturais capazes de alterar o correto funcionamento corporal. Estas substâncias podem ser encontradas em vários produtos de uso diário e a exposição aos desreguladores endócrinos está diretamente associada ao desenvolvimento de alterações, tais como o câncer de mama. O objetivo deste trabalho foi identificar evidências de associação entre a exposição humana aos desreguladores endócrinos e o risco do desenvolvimento do câncer de mama. Foi realizada uma revisão sistemática da literatura, cujo protocolo foi registrado no International Prospective Register of Systematic reviews (PROSPERO) nº CRD42018107107. A busca foi realizada nas bases de dados eletrônicas PubMed, Cochrane e LILACS. Os artigos incluídos foram avaliados para a confiabilidade e o risco de viés através da escala OHAT. Após aplicações dos critérios de inclusão e exclusão, 7 artigos foram incluídos na revisão. Os PCBs 105, 118, 170 e 180, PCB:BZ 183, aldrina, lindano e p,p'-DDE estiveram significativamente associados ao aumento do risco de câncer de mama, enquanto a exposição a ftalato de monoetilo e bisfenol A apresentaram associação significativamente positiva com alterações na densidade mamária. Concluiu-se que a exposição aos desreguladores endócrinos está associada a alterações da densidade e carcinogênese mamária, assim é necessário estudos adicionais que possam preencher as lacunas do conhecimento sobre a relação de causalidade entre a exposição aos desreguladores endócrinos e o aparecimento de câncer mamário, com o intuito de poder subsidiar políticas públicas que visem à diminuição ou o controle da exposição humana a essas substâncias.

Descritores: Neoplasias da mama; Disruptores Endócrinos; Densidade da Mama; Exposição Ambiental; Toxicidade; Sistema Endócrino.

ABSTRACT

The endocrine disruptors are exogenous substances synthetic or naturals that are capable of altering the body functioning. These substances can be found in several daily use products and exposure to endocrine disruptors is directly associated with the development of diseases, such as breast cancer. The aim of this study was to identify associations between human exposure to endocrine disruptors and breast cancer development. A systematic review of literature was conducted, its protocol was registered at the International Prospective Register of Systematic reviews (PROSPERO) n° CRD42018107107. The search was made on electronic databases: PubMed, Cochrane and LILACS. The articles included were evaluated for the reliability and risk of bias through the OHAT scale. After applying the inclusion and exclusion criteria, 7 articles were included in the review. PCBs 105, 118, 170 and 180, PCB: BZ 183, aldrin, lindan and p, p'-DDE were significantly associated to increase of the breast cancer risk, while exposure to monoethyl phthalate and bisphenol A showed a significantly positive association with changes in breast density. It was concluded that exposure to endocrine disruptors is associated with changes in breast density and carcinogenesis, so additional studies are needed to fill in the gaps in knowledge about the causal relationship between exposure to endocrine disruptors and the appearance of breast cancer, with the aim to subsidize public policies that reduces or control human exposure to these substances.

Descriptors: Breast Neoplasms; Endocrine Disruptors; Breast Density; Environmental Exposure; Toxicity; Endocrine System.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 – Fluxograma segundo critérios de seleção dos estudos. Brasília, DF, 2018.....	15
---	----

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 – Síntese dos estudos incluídos na revisão sistemática. Brasília, DF, Brasil, 2018.....	16
Tabela 2 - Avaliação da qualidade dos estudos OHTA (Office of Health Assessment and Translation).Brasília, DF,2018.....	20

LISTA DE SIGLAS

BPA	Bisfenol A
CA	Câncer
DE	Desregulador Endócrino
GRADE	Grading of recommendations assessment development and evaluations
HCB	Hexaclorobenzeno
HCG	Cromatografia Gasosa
HPGC	Cromatografia gasosa com espectrometria de massa de ionização negativa
HPLC	Cromatografia líquida de alta eficiência
HPLC/FD	Cromatografia líquida de eficiência e detector de fluorescência
IC	Intervalo de Confiança
IMC	Índice de massa corporal
INCA	Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva
LILACS	Latin American and Caribbean Health Sciences Literature
MBP	Ftalato monobutílico
MBzP	Ftalato monobenzílico
MEDLINE	Medical Literature Analysis and Retrieval System Online
MEHP	Mono-2-etilhexyl-phthalate
MS	Espectrometria de Massa
o,p'-DDT	diclorodifeniltricloroetano
OCPs	Pesticidas organoclorados
OR	Odds ratio
OHAT	Office of Health Assessment and Translation
p,p'-DDE	Dichloro-diphenyl-dichloroethylene
p,p'-DDT	1,1,1-trichloro-2,2-bis(4-chlorophenyl)ethane

PCB	Bifenilas policloradas
PRISMA Studies	Statement for Reporting Systematic Reviews and Meta-Analyses of
β-HCH	β-hexaclorociclohexano

SUMÁRIO

1.0 INTRODUÇÃO	14
2.0 OBJETIVO GERAL	17
2.1 OBJETIVOS ESPECÍFICOS.....	17
3.0 MÉTODOS	18
4.0 RESULTADOS.....	20
5.0 DISCUSSÃO	29
6.0 CONSIDERAÇÕES FINAIS	33
REFERÊNCIAS	34
APÊNDICE A - Artigos excluídos e motivos das exclusões.....	39
APÊNDICE B - Avaliação da qualidade dos estudos OHAT (Office of Health Assessment and Translation).....	44
ANEXO A - Ferramenta de análise e estratificação de viés Office of Health Assessment and Translation.....	45

1.0 INTRODUÇÃO

Os desreguladores endócrinos (DE) são substâncias exógenas sintéticas ou naturais capazes de alterar o correto funcionamento corporal quando em contato com seres humanos. Os DE são agrupados em classes de acordo com seu potencial mecanismo de ação e características químicas e podem ser encontrados em plásticos, produtos de cuidado pessoal, artigos de saúde, medicamentos, pesticidas, metais pesados e dentre outros (SILVA; SERAKIDES; CASSALI, 2004; BILA; DEZOTTI, 2007). As vias de exposição são respiratória, transplacentária, transdérmica ou digestiva, sendo esta última responsável por aproximadamente 90% dos meios de exposição (SCSUKOVA; ROLLEROVA; MLYNARCIKOVA, 2016; SIFAKIS, 2017; WANG; LIU,H.; LIU,S., 2017).

A exposição aos DE resulta em prejuízos à saúde humana que podem persistir a longo prazo (MONNERET, 2017), uma vez que são capazes de alterar vias de sinalização celular e podem “interferir na atividade do sistema endócrino, ou seja, na síntese, secreção, transporte, ligação, ação ou eliminação de hormônios naturalmente presentes no corpo e que são responsáveis pela homeostase, reprodução e desenvolvimento” (DIAMANTI-KANDARAKIS et al., 2009; BURKS et al, 2016; GIULIVO, 2016).

Dessa forma a exposição aos DE está diretamente associada ao desenvolvimento de doenças, como obesidade, diabetes mellitus, síndrome metabólica, alterações sexuais, reprodutivas, cardiovasculares e modificações neurológicas, além de variações na proliferação celular e carcinogênese (AMÉRICO et al., 2012; KOPRAS et al., 2013; POSNACK et al., 2014; QUAGLIARIELLO et al., 2015; USMAN, AHMAD, 2016; MUSCOGIURI et al., 2017; RODGERS et al., 2018).

No que concerne à indução da carcinogênese, a exposição aos DE pode provocar distorção da sinalização celular, adulterações epigenéticas, alteração na conformação de proteínas e DNA, contribuição indireta para a instabilidade genética, ampliação da expressão de oncogenes, diminuição da expressão de genes supressores de tumor, mudanças no ciclo celular e interferência em processos como a apoptose (RUTKOWSKA et al., 2016; LECOMTE et al, 2017).

Alguns DE possuem conformação que lhes garante similaridade estrutural aos hormônios, em especial aqueles que controlam o crescimento e o desenvolvimento mamário. Esta característica aumenta o risco de proliferação errônea de células no tecido mamário, favorecendo processos inadequados de divisão e diferenciação celular (FREITAS, 2008; MACON; FENTON, 2013; SUBRAMANI et al, 2017).

Estudos (WALKER; GORE, 2011; MACON; FENTON, 2013; LEÓN-OLEA et al., 2014; TAPIA-OROZCO et al., 2017) relatam que os desequilíbrios provocados pelos DE podem resultar em anormalidade na fase de iniciação, promoção ou progressão tumoral aumentando significativamente o risco de desenvolvimento de cânceres hormônio-dependentes, sobretudo o câncer de mama. Entre as mulheres, o câncer de mama é o mais incidente com estimativa de 59.700 novos casos para o ano de 2018 (INCA, 2017), sendo também responsável por alta taxa de mortalidade (BURKS et al, 2016). A exposição a classes de DE com efeitos xenoestrógenicos pode aumentar a susceptibilidade ao câncer de mama, uma vez que o desenvolvimento do câncer de mama pode estar relacionado com o tipo, a dose e o tempo de exposição aos DE (RACHOŃ, 2015; SCSUKOVA; ROLLEROVA; MLYNARCIKOVA, 2016).

As implicações dos DE na saúde humana ainda são parcialmente desconhecidas, sobretudo seus efeitos carcinogênicos no parênquima mamário precisam ser delimitados visto

a alta mortalidade e diminuição da qualidade de vida causada por esse tipo de tumor. No Brasil não há publicações de revisões sistemáticas que investiguem a causalidade entre a exposição à diferentes classes de DE e o CA de mama.

2.0 OBJETIVO GERAL

Identificar junto à literatura evidências de associação entre a exposição humana a DE e o risco do desenvolvimento de câncer de mama e/ou alterações mamárias.

2.1 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Elucidar as principais formas e vias de exposição humana aos desreguladores endócrinos;
- Averiguar a relação causal entre a exposição aos DE e a carcinogênese;
- Verificar a relação entre a exposição aos DE e a ocorrência de câncer de mama;
- Identificar as principais classes de DE relacionadas ao câncer de mama.

3.0 MÉTODOS

Trata-se de uma revisão sistemática realizada de acordo com check-list do *Statement for Reporting Systematic Reviews and Meta-Analyses of Studies* (PRISMA), com a seguinte pergunta de pesquisa: a exposição humana aos desreguladores endócrinos está relacionada com o risco do desenvolvimento do câncer de mama? Para a delimitação da pergunta de pesquisa foi utilizado o acrônimo PECO, no qual P representa a população de interesse, E a exposição, C o grupo controle ou comparador e O indica o desfecho de interesse (BRASIL, 2014; RICHARDSON et al, 1995). O protocolo da revisão foi registrado no *International Prospective Register of Systematic Reviews* (PROSPERO) nº CRD42018107107.

A busca foi realizada nas bases eletrônicas de dados: PubMed, Cochrane e LILACS, utilizando os seguintes. Mesh terms: “humans”, “woman”, “women”, “female”, “endocrine disruptors”, “exposure, environmental”, “endocrine disrupting chemicals”, “endocrine disruptor effects” e “breast cancer risk” mediada pelos operadores booleanos AND e OR.

Foram incluídos artigos originais, com delineamento observacional, realizados em humanos, disponíveis nos idiomas inglês, espanhol e português, sem restrição temporal. Para exclusão utilizou-se os seguintes critérios: 1- estudos de revisão, editoriais, estudos de caso; 2- estudos in vitro ou desenvolvidos com animais; 3- estudos que não avaliaram o desfecho de interesse (primário: câncer de mama, secundário: densidade mamária) e 4- estudos que não apresentaram análise de amostra biológica ou quantitativa de DE.

Os estudos foram armazenados em um gerenciador de referências (Endnote), e foram removidas as duplicatas. A triagem (1ª fase) ocorreu através da leitura pareada de título e resumo por dois revisores, as divergências foram resolvidas por um terceiro revisor. Os estudos elencados para a 2ª fase (elegibilidade) foram lidos e analisados integralmente pelos mesmos revisores. Para os artigos selecionados para amostra final, a extração de dados foi

realizada por instrumento específico (elaboração própria) contendo: desenho do estudo, país de condução do estudo, composto biológico analisado e método quantitativo de análise do DE e resultados mais relevantes.

A confiabilidade e o risco de viés dos estudos incluídos na revisão foram avaliados por meio do instrumento *Office of Health Assessment and Translation* (OHAT) (ROONEY et al., 2014), que avalia a qualidade metodológica dos estudos observacionais, incluindo a seleção apropriada da amostra do estudo, consideração de fatores confundidores e a confiabilidade dos resultados (ANEXO A). De acordo com o instrumento, os critérios são analisados individualmente (se atendem totalmente [++], parcialmente [+], ou informações insuficientes para avaliação [NR]). Posteriormente os estudos foram estratificados em níveis de confiabilidade, àqueles que receberam nota 1 possuem muito baixo risco de viés, já aos que foram atribuídos a nota 2 baixo risco de viés e receberam a nota 3 os estudos que possuem alto risco de viés. Estas avaliações foram executadas por dois revisores independentes.

4.0 RESULTADOS

Na fase de identificação dos estudos, foram identificadas 498 referências em três bases eletrônicas de dados. Após remoção das duplicatas, permaneceram 253 referências. Após leitura de títulos e resumos, 45 estudos foram selecionados para leitura na íntegra (2ª fase - elegibilidade) e após análise de cada estudo, foram selecionados 7 estudos para a composição da amostra final, extração e análise de dados (figura 1).

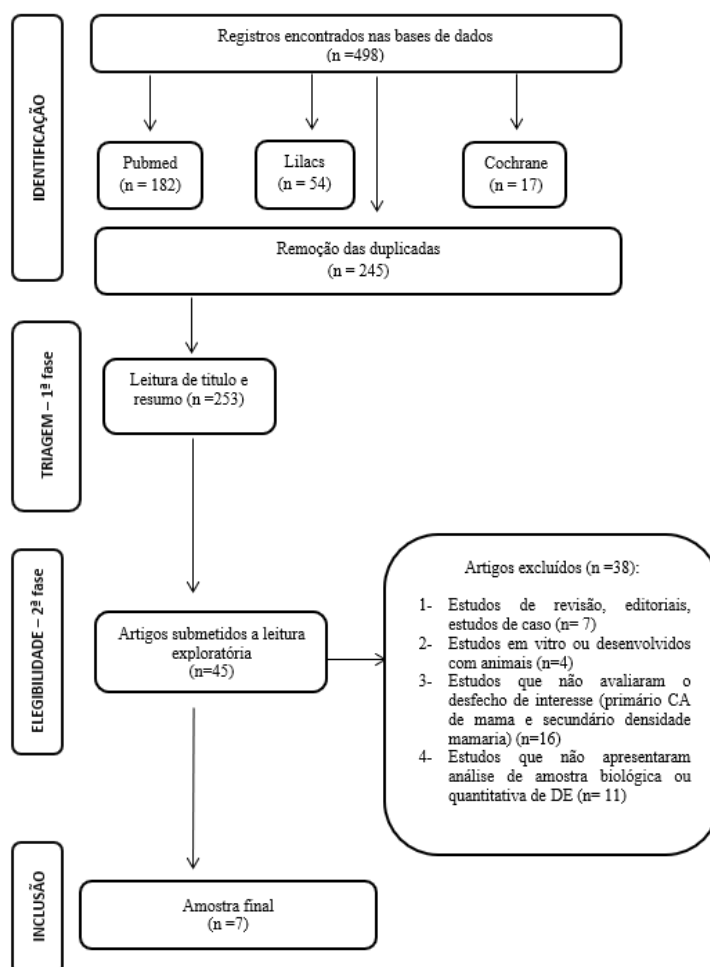


Figura 1 – Fluxograma segundo critérios de seleção dos estudos. Brasília, DF, Brasil, 2018.

Nesta revisão, os efeitos da exposição aos DE estiveram notadamente relacionados ao status menopausal. A exposição aos PCB 105, 118, 170, 180, PCB:BZ 183, aldrina, lindano e p,p'-DDE foram associadas a maiores chances de CA de mama, enquanto a exposição aos

ftalato de monoetilo e ao BPA apresentaram associação com alterações da densidade mamária. As especificidades dos estudos avaliados, bem como os seus achados mais relevantes estão sintetizados na tabela I.

Tabela 1 – Síntese dos estudos incluídos na revisão sistemática. Brasília, DF, Brasil, 2018.

Artigo, ano e local de publicação	Desenho do estudo/ População	Composto biológico, Método de análise e DE avaliado	Principais Resultados
ARONSON et al., 2000 Canadá	Caso- controle 735 (casos) 213 (controles)	Tecido adiposo mamário (217 casos e 30 controles) HCG Catorze PCBs e OCP	Níveis mais altos de quase todos os organoclorados (casos), associados com a idade $P < 0,05$ Riscos maiores em: Mulheres pré-menopáusicas: ↑ risco de CA de mama para PCBs 105 (OR=3,91; IC 95% 1,73–8,86) e 118 (OR=2,85; IC 95% 1,24–6,52) Mulheres pós menopáusicas: ↑ riscos para PCB 170 (OR= 3,27; IC 95% 1,44–7,44) e 180 (OR=2,43; IC 95% 1,09–5,43).
STELLMA N et al., 2000 EUA	Caso- controle 329 (casos) 671 (controles)	Sangue e tecido adiposo da mama HCG Sete OCPs, β -HCH, HCB e catorze PCBs	p,p'-DDT foi significativamente mais elevado entre os casos (13,6 versus 13,4 ng / g; $P= 0,04$), bem como PCB: BZ 74 (27,6 versus 26,8 ng / g; $P, 0,01$) e BZ 183 (5,9 versus 4,3 ng / g; $P 5 0,02$). Mulheres com níveis adiposos $\geq 5,67$ ng /g apresentaram níveis mais elevados de PCB:BZ 183 (OR=2,0; IC 95% 1,2-3,4).
IBARLUZ EA et al., 2004 Espanha	Caso – controle 260 (casos) 352 (controles)	Tecido adiposo da mama ou abdominal HCG e MS 16 pesticidas	Os níveis de p,p-DDE, aldrina, lindano e endosulfan-ether foram maiores nos casos do que nos controles. A aldrina e o lindano foram significativamente mais elevados em mulheres pós-menopáusicas (OR=1,84; IC 95% 1,06–3,18) e (OR=1,76; IC 95% 1,04–2,98) respectivamente. O grupo mais magro mostrou uma associação estatisticamente significativa com o TEXB-alfa as OR para o segundo e terceiro tercil foram de 2,78 (IC95% 1,00-7,72) e 5,67 (IC95% 1,59-20,21), com tendência significativa ($p < 0,01$).

YANG et al., 2009 Coréia	Caso – controle 70 (casos) 82 (controles)	Sangue HPLC/FD BPA	<p>O valor mediano dos níveis de BPA foi maior nos casos do que nos controles (taxa de detecção 50,8%), no entanto, essa tendência não foi estatisticamente significativa.</p>
DIORIO et al., 2013 Canadá	Transversal 106 mulheres pós menopáusicas sem histórico de CA corporal ou doença endócrina e não uso de Raloxifeno	Sangue HPGC com lipídica Mamografia e método assistido por computador 24 PCBs	<p>Os PCBs foram detectados em mais de 50% das amostras (PCBs 153, 180 e 138 foram os mais frequentes, com níveis médios de 39,9, 33,7 e 23,3 ng / g de lipídeos, respectivamente).</p> <p>O aumento da concentração de PCB 153, 183, 196 foi negativamente associado com a densidade mamária ($rs=-0.24$, $p=0.03$; $rs=-0.30$, $p=0.004$ e $rs=-0.22$, $p=0.04$ respectivamente).</p>
SPRAGUE et al., 2013 EUA	Transversal 264 mulheres pós menopáusicas e sem CA de mama	Sangue HPLC Densidade mamária acessada pela mamografia	<p>A densidade mamária foi positivamente associada com ftalato de monoetilo ($P_{trend} = 0.03$) e BPA ($P_{trend} = 0.08$) em mulheres não obesas, portanto sem modificação com o nível do estradiol ($P_{interaction} = 0.58$).</p> <p>Ftalato de monoetilo, MBP, MBzP, butilparabeno, propilparabeno, octilfenol, nonilfenol e BPA</p>

ARREBOLA et al., 2015	Caso-controle	Sangue	As concentrações de β -HCH, heptacloro, oxiclordano, PCB 138 e p,p-DDE foram significativamente mais altas
Tunisa	69 (casos) 54 (controles)	HCG com correção lipídica (triglicerídeos e colesterol)	β -HCH (OR 1.10, IC 95% 1.03-1.18) e p,p-DDE (OR 9.65, IC 95% 1.81-63.33) foram positivamente associados ao risco de CA de mama.
OCPs e congêneres de PCBs			

BPA: bisfenol A; CA: Câncer; HCB: Hexaclorobenzeno; HCG: Cromatografia gasosa; HPGC: Cromatografia gasosa com espectrometria de massa de ionização negativa; HPLC/FD: Cromatografia líquida de eficiência e detector de fluorescência; HPLC: Cromatografia líquida de alta eficiência; IC: Intervalo de Confiança; MBP: Ftalato monobutílico; MBzP: Ftalato monobenzílico; MS: espectrometria de massa; OCPs: pesticidas organoclorados; OR: Odds ratio; p,p'-DDE: Dichloro-diphenyl-dichloroethylene, p,p'-DDT: 1,1,1-trichloro-2,2-bis(4-chlorophenyl)ethane; PCBs: bifenilas policloradas e β -HCH: β -hexaclorociclohexano.

Dentre os sete estudos incluídos na revisão, cinco (71,4%) foram do tipo caso-controle (ARREBOLA et al., 2015; YANG et al., 2009; IBARLUZEA et al., 2004; ARONSON et al., 2000; STELLMAN et al., 2000) e dois (28,6%) transversais (cross sectional) (DIORIO et al., 2013; SPRAGUE et al., 2013). Os estudos foram publicados entre 2000 e 2015 nos Estados Unidos da América (SPRAGUE et al., 2013; STELLMAN et al., 2000), Canadá (DIORIO et al., 2013; ARONSON et al., 2000), Coreia (YANG et al., 2009), Espanha (IBARLUZEA et al., 2004) e Tunísia (ARREBOLA et al., 2015), totalizando o estudo de uma população feminina adulta de 3.205 pessoas. Nos estudos transversais (DIORIO et al., 2013; SPRAGUE et al., 2013) foram incluídas somente mulheres pós-menopáusicas, entretanto, nos estudos caso-controle foram incluídas mulheres pré e pós-menopáusicas com CA de mama *in situ* e/ou invasivo (ARREBOLA et al., 2015; YANG et al., 2009; IBARLUZEA et al., 2004; ARONSON et al., 2000; STELLMAN et al., 2000). Em dois estudos (DIORIO et al., 2013; SPRAGUE et al., 2013) o desfecho investigado não foi o câncer de mama, mas sim a associação entre os desreguladores endócrinos e a densidade mamária.

A exposição aos DE foi avaliada pela mensuração sérica, adicionalmente em três estudos (IBARLUZEA et al., 2004; ARONSON et al., 2000; STELLMAN et al., 2000) também foi analisada amostra de tecido adiposo mamário ou abdominal para estimar a exposição. Os métodos de análise incluíram cromatografia líquida ou gasosa (ARREBOLA et al., 2015; DIORIO et al., 2013; IBARLUZEA et al., 2004; ARONSON et al., 2000; STELLMAN et al., 2000), bem como a espectrometria de massa (IBARLUZEA et al., 2004). A densidade mamária foi apurada em dois estudos através de mamografia e método assistido por computador (DIORIO et al., 2013; SPRAGUE et al., 2013). Todos os artigos consideraram os fatores confundidores no momento da análise, os principais foram: idade, índice de massa corporal, idade de menarca e menopausa, histórico reprodutivo, histórico

familiar de CA de mama, tempo de aleitamento, status da menopausa, escolaridade, tabagismo e alcoolismo.

A avaliação de confiabilidade através da aplicação da escala OHAT revelou que dentre os sete artigos selecionados, quatro estudos (57,1%) possuem muito baixo risco de viés (ARREBOLA et al., 2015; YANG et al., 2009; ARONSON et al., 2000; STELLMAN et al., 2000), dois (28,6%) possuem baixo risco (DIORIO et al., 2013; SPRAGUE et al., 2013) e somente um (14,3%) artigo possui alto risco de viés (IBARLUZEA et al., 2004) (APÊNDICE B).

Dentre os DE avaliados os mais frequentes foram as bifenilas policloradas (PCBs) (ARREBOLA et al., 2015; DIORIO et al., 2013; ARONSON et al., 2000; STELLMAN et al., 2000) seguidas pelos pesticidas e seus derivados (ARREBOLA et al., 2015; IBARLUZEA et al., 2013, ARONSON et al., 2000; STELLMAN et al., 2000). Ftalatos, parabenos, alquilfenóis e bisfenol A também foram incluídos nas investigações (SPRAGUE et al., 2013). A síntese dos efeitos de risco causados pelos DE nos efeitos avaliados esta apresentada na tabela 2.

Tabela 2 – Resumo dos efeitos dos DE nos desfechos estudados. Brasília, DF, Brasil, 2018.

Desfechos	Efeito de risco	Desreguladores Endócrinos
Câncer de Mama	Aumento	Bifenilas policloradas: 105, 118, 170,180 e PCB:BZ183 Pesticidas: p, p'-DDE, aldrina e lindano
	Diminuição	-
Densidade Mamária	Aumento	Ftalato de monoetilo e Bisfenol A
	Diminuição	Bifenilas policloradas: 153, 183 e 196
Bisfenol A foi analisado somente em 416 mulheres, enquanto ftalato de monoetilo foi avaliado em 264 mulheres. As bifenilas policloradas e pesticidas foram estudados em 2.177 e 2.683 mulheres, respectivamente.		

Entre os dois estudos que avaliaram a relação entre DE e densidade mamária, somente um exibiu associação positiva entre a exposição e tal desfecho. De acordo com Diorio (2013) em mulheres pós-menopáusicas sem histórico de neoplasias ou doença endócrina, os níveis dos PCB 153, 183 e 196 (após análises multivariadas e ajuste de confundidores) foram negativamente associados à densidade mamária ($p=0.03$; $p=0.004$ e $p=0.04$ respectivamente). Em estudo semelhante Sprague (2013) identificou que em mulheres menopausadas a exposição a ftalato de monoetilo ($P_{\text{trend}} = 0.03$) e bisfenol A ($P_{\text{trend}} = 0.08$) estão associados com o aumento da densidade mamária e consequente aumento do risco de desenvolvimento do CA de mama.

Dentre os cinco estudos que avaliaram a relação entre a exposição à DE e o risco de CA de mama, quatro encontraram associação positiva. Os níveis médios de PCBs foram maiores entre casos de CA de mama do que em mulheres saudáveis (ARONSON et al, 2000; STELLMAN et al., 2000). Níveis mais altos de PCB foram associados à idade (ARONSON et al., 2000). Em mulheres pós-menopáusicas, houve uma associação especialmente elevada entre os PCBs 170 (OR= 3,27; IC 95% 1.44–7.44) e 180 (OR=2,43; IC 95% 1.09–5.43) e o risco de CA de mama, por outro lado em mulheres pré-menopáusicas houveram associações positivas entre PCBs 105 (OR=3,91; IC 95% 1.73–8.86) e 118 (OR=2,85; IC 95% 1.24–6.52) com o risco de CA (ARONSON et al, 2000). Além disso, o PCB:BZ 183 em mulheres com maior adiposidade ($\geq 5,67$ ng /g) apresentaram mais chances (OR=2,0; IC 95% 1,2-3,4) para desenvolvimento de CA de mama subsequente a exposição (STELLMAN et al., 2000).

Dentre os pesticidas p, p'-DDE, aldrina e lindano foram associados ao aumento do risco de CA de mama (OR= 9.65, IC 95% 1.81- 63.33 p, p'-DDE), OR= 1,84 (IC 95% 1.06–3.18) em pós-menopáusicas para aldrina e OR=1.76 (IC 95% 1.04–2.98 lindano) (ARREBOLA et al., 2015; IBARLUZEA et al., 2004). Além disto, em mulheres magras, os pesticidas bioacumulados (TEXB-alfa) também foram significativamente associados ao

aumento no risco de CA de mama (OR= 2,78, IC 95% 1,00- 7,72 e OR=5,67, IC 95% 1,59- 20,21 para segundo e terceiro tercil de exposição, nesta ordem) (IBARLUZEA et al., 2004). Os níveis individuais de outros pesticidas tenderam a ser mais elevados entre os casos, porém sem nenhuma significância estatística (STELLMAN et al., 2000; IBARLUZEA et al., 2004; ARREBOLA et al., 2015).

O BPA que se associou com a densidade mamária (SPRAGUE et al., 2013), quando analisado para o risco de desenvolvimento de CA de mama não apresentou associação. No estudo de Yang (2009) os níveis de BPA livre em amostra sanguínea de 152 mulheres foi menor do que o nível de detecção (0.012 µg/L) e os níveis de BPA foram maiores entre os casos, porém sem associação significativa com o CA de mama (YANG et al., 2009).

Os parabenos (butilparabeno e propilparabeno) e alquilfenóis (octilfenol e nonilfenol) examinados somente em um estudo não demonstraram associação com o CA de mama ou densidade mamária (SPRAGUE et al., 2013). Os demais artigos incluídos nesta revisão não avaliaram a associação entre a exposição à parabenos e alquilfenóis e os desfechos em investigação.

5.0 DISCUSSÃO

Os desreguladores endócrinos podem causar diversos efeitos deletérios para a saúde humana. As bifenilas policloradas (PCB) 105, 118, 170, 180 e BZ 183, os pesticidas aldrina, lindano e p,p'-DDE, além de ftalato de monoetilo e bisfenol A (BPA) mostraram-se relacionados ao risco de desenvolvimento de neoplasia mamária e à significativas alterações da densidade mamária.

É estimado que os fatores ambientais e o estilo de vida podem contribuir para o aumento do risco do aparecimento do CA de mama em uma ordem de 70 a 95% justificando a necessidade da produção de estudos acerca destes fatores (MACON; FENTON, 2013). Assim, destaca-se que os hormônios podem interferir na carcinogênese de diversas maneiras e que podem influenciar não somente no surgimento do câncer de mama, mas também na progressão e neoangiogênese tumoral, desenvolvimento de metástase e resistência terapêutica (LUKONG, 2017; SUBRAMANI et al, 2017).

O câncer de mama é uma patologia com alta incidência e a exposição a substâncias ambientais é um dos fatores que influenciam no seu aparecimento (CASTRO-CORREIA; FONTOURA, 2015), tal patologia depende de múltiplos e complexos fatores, um deles é a condição hormonal do indivíduo. A Agência Nacional de Proteção Ambiental dos Estados Unidos estima que cerca de 85.000 substâncias são suspeitas de exercerem interferência sobre o sistema hormonal (TEITELBAUM; BELPOGGI; REINLIB, 2015) e que por consequência podem afetar na patogênese de diversas alterações.

Os desreguladores endócrinos incluídos nesta revisão que apresentaram associação positiva com o CA de mama são DE classificados como xenoestrogenicos que interferem na sinalização celular do estrogênio e consequentemente aumentam a possibilidade de ocorrência do CA de mama e outras neoplasias (VILELA; BASSIN; PEIXOTO, 2018). DE com efeitos

estrogênicos podem influenciar no ciclo celular, induzir proliferação errônea e influenciar em períodos críticos do desenvolvimento dos ductos e alvéolos da glândula mamária (CASTRO-CORREIA; FONTOURA, 2015, REED; FENTON, 2013). Cada desregulador endócrino pode através de variados mecanismos de ação desencadear alterações e impactos sobre os diferentes tipos moleculares, iniciação e progressão do CA de mama (ACHEAMPONG et al., 2018).

Os DE também provocam alterações da densidade mamária que podem culminar no aumento do risco do CA de mama (BOYD et al, 2013). A densidade mamária é utilizada para descrever a proporção entre o tecido fibroglandular e gorduroso da mama (RAGHAVENDRA et al., 2017) e tem sido utilizada como um preditor da neoplasia mamária já que risco até cinco vezes maior de desenvolvimento de CA de mama pode ser visto em mulheres com alta densidade mamária quando comparadas com aquelas que apresentam baixa densidade, além disso, mamas densas também estão relacionadas com tumores mais agressivos, atraso na detecção precoce da doença e aumento da mortalidade causada pelo CA de mama (BOYD et al, 2013; ERIKSSON et al., 2013).

Os ftalatos são compostos químicos xenoestrogenicos utilizados especialmente na composição de plásticos, detergentes e produtos de cuidados pessoal e capazes de provocar diversos efeitos tóxicos no organismo humano, tais como telarca precoce, alterações nas genitálias e infertilidade em homens (CASTRO-CORREIA; FONTOURA, 2015). Esses DE apresentaram correlação positiva com o aumento da neoplasia mamária possivelmente pela interferência da sinalização do estrogênio (MONNERET, 2017).

Dentre os bisfenóis, o BPA possui a capacidade de interferir em diversas sinalizações celulares e a maioria dos estudos produzidos até o momento tem investigado a sua ação estrogênica e consequências para a saúde humana (GIULIVO et al, 2016). Essa substância é

muito frequentemente utilizada para a fabricação de polímeros resistentes, utensílios domésticos, garrafas plásticas, brinquedos para crianças e instrumentos médicos. Em estudos epidemiológicos (QIN et al., 2012, RODGERS et al, 2018, SHAFEI et al., 2018) há evidências de correlação positiva entre a exposição ao BPA e aumento da ocorrência do CA de mama. Além dos efeitos do BPA sobre o CA outras consequências deletérias para a saúde já foram descritas, tais como obesidade, alterações na sinalização neuroendócrina, problemas na fertilidade feminina e sistema reprodutivo, modificações epigenéticas, alterações da glicose, síndrome metabólica e doenças cardiovasculares (MACON; FENTON, 2013, CASTRO-CORREIA; FONTOURA, 2015, TAPIA-OROZCO et al, 2017).

As bifenilas policloradas são poluentes orgânicos persistentes que foram utilizados na indústria como solventes e lubrificantes. Esses DE ostentam efeitos andrógenos e estrogênicos, devido aos prejuízos que causam ao meio ambiente tiveram o seu uso banido na maioria dos países (VORKAMP, 2016). Salienta-se que já foi evidenciado que os esteroides sexuais estão correlacionados com o risco de CA de mama e ao crescimento tumoral em mulheres pós-menopáusicas, dessa forma os PCBs exercem seus efeitos sobre os tumores mamários devido à ação xenoestrogênica (FOLKERD; DOWSETT, 2013).

Aldrina, lindano e p, p'-DDE pertencem à classe dos pesticidas, que abrigam o maior número de substâncias consideradas como desreguladoras do sistema endócrino (BELLA e DEZOTTI, 2007). A Agência Internacional de Pesquisa em Câncer (IARC) classificou a aldrina e o p,p'-DDE como prováveis carcinogênicos e lindano é classificado como carcinogênico para humanos (FERRO et al., 2012; LOUIS et al., 2017). Os pesticidas são exorbitantemente utilizados na agricultura para o controle de pestes, são lipofílicos, bioacumulam no tecido adiposo (assim como outros DE) e podem exercer um importante papel no desenvolvimento do CA de mama já que se ligam aos receptores estrogênicos

alterando a sinalização normal do estrogênio no tecido mamário, além de causar danos ao DNA (LOUIS et al., 2017).

Apesar de não terem exibido associação com nenhum dos desfechos avaliados, os parabenos utilizados como conservantes em produtos farmacêuticos, cosméticos e alimentos, também apresentam atividade estrogênica (ALLAM, 2016) e relatos (DARBRE; HARVEY, 2014) apontam associação dessas substâncias ao estímulo da proliferação de células mamárias tumorais e a inibição da supressão do crescimento de células cancerígenas.

Os alquilfenóis são substâncias sintéticas consideradas como surfactantes não iônicos que podem ser encontradas na água contaminada, antioxidantes, materiais de uso doméstico e na agricultura (ACIR; GUENTER, 2018), anteriormente os efeitos estrogênicos dessa classe de DE já foram reportados (SIDDIQUE; KUBWABO; HARRIS, 2016) e estudos (SIDDIQUE; KUBWABO; HARRIS, 2016; SOARES et al., 2008) já evidenciaram a relação entre a exposição e o aumento da proliferação de células de CA de mama devido a atividade agonista sob os receptores estrogênicos.

As principais limitações dos estudos incluídos nesta revisão foram a perda de sujeitos e análise de única amostra biológica. Apesar da baixa incidência do CA de mama em homens, a ausência de amostra masculina é um fator limitante visto que detalhar o papel dos DE nas neoplasias mamárias nesse grupo também é necessário. Estudos (HARRIS; WARING, 2012, REED; FENTON, 2013) já descreveram os efeitos da exposição transplacentária à alguns tipos de DE, sendo assim é necessário também avaliar o efeito que a exposição a DE em períodos críticos do desenvolvimento mamário intra-uterino pode desencadear na vida adulta (REED; FENTON, 2013). Além disso, faz-se necessário o desenvolvimento de estudos que acompanhem indivíduos expostos aos DE e as suas repercussões carcinogênicas no organismo em longo prazo.

6.0 CONSIDERAÇÕES FINAIS

Esta revisão sistemática apresentou evidências que demonstram a associação entre a exposição aos desreguladores endócrinos às alterações da densidade mamária e ao aumento do risco de CA de mama. Bifenilas policloradas e pesticidas estão positivamente relacionados ao aumento do risco de CA de mama enquanto ftalato de monoetilo e BPA provocam o aumento da densidade mamária.

O conhecimento sobre as consequências da exposição aos DE ainda se encontra em expansão, portanto futuras pesquisas devem considerar que a delimitação dos impactos dos desreguladores endócrinos sobre o desenvolvimento do câncer de mama torna-se imprescindível, preencher as lacunas do conhecimento sobre a relação de causalidade entre a exposição aos DE e o aparecimento de câncer mamário pode propiciar subsídios para a construção e implantação de ações de saúde que visem à diminuição ou o controle da exposição humana aos DE além de modificar a prática clínica dos profissionais de saúde.

Por fim, salienta-se que o enfermeiro deve desempenhar um papel ativo na delimitação de fatores que possam influenciar na qualidade de vida da população além de exercer a função de agente do conhecimento e informar a sociedade acerca dos efeitos dessas substâncias e formas de exposição com vistas a promover alterações comportamentais e preventivas.

REFERÊNCIAS

- ACHEAMPONG, Teofilia et al. Occupational exposure to endocrine disrupting substances and the risk of breast Cancer: the Singapore Chinese health study. **Bmc Public Health**, v. 18, n. 1, p.01-07, 28 jul. 2018.
- ACIR, Ismail-h.; GUENTHER, Klaus. Endocrine-disrupting metabolites of alkylphenol ethoxylates – A critical review of analytical methods, environmental occurrences, toxicity, and regulation. **Science Of The Total Environment**, v. 635, p.1530-1546, set. 2018.
- ALLAM, Mohamed Farouk. Breast Cancer and Deodorants/Antiperspirants: a Systematic Review. **Central European Journal Of Public Health**, v. 24, n. 3, p.245-247, 1 set. 2016.
- AMÉRICO, Juliana Heloisa Pinê et al. Desreguladores Endócrinos no Ambiente e seus Efeitos na biota e saúde humana. **Pesticidas: Revista de Ecotoxicologia e Meio Ambiente**, v. 22, p.17-34, 31 dez. 2012.
- ARONSON, K.J.; MILLER, A.B.; WOOCOTT, C.G.; STERNS, E.E.; McCREADY, D.R.; LICKLEY, L.A. et al. Breast adipose tissue concentrations of polychlorinated biphenyls and other organochlorines and breast cancer risk. **Cancer Epidemiol Biomarkers Prev**, v. 9, n. 1, p. 55-63, 2000. [incluído na revisão]
- ARREBOLA, Juan P. et al. Risk of female breast cancer and serum concentrations of organochlorine pesticides and polychlorinated biphenyls: A case–control study in Tunisia. **Science Of The Total Environment**, v. 520, p.106-113, jul. 2015. [incluído na revisão]
- BILA, Daniele Maia; DEZOTTI, Márcia. Desreguladores endócrinos no meio ambiente: efeitos e consequências. **Química Nova**, São Paulo, v. 30, n. 3, p.651-666, jun. 2007.
- BOYD, Norman F.. Mammographic Density and Risk of Breast Cancer. **American Society Of Clinical Oncology Educational Book**, v. 33, p.57-62, 2013.
- BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Ciência e Departamento de Ciência e Tecnologia. Diretrizes metodológicas: Elaboração de revisão sistemática e metanálise de estudos observacionais comparativos sobre fatores de risco e prognóstico. Brasília: Ministério da Saúde, 2014.
- BURKS, Hope et al. Endocrine disruptors and the tumor microenvironment: A new paradigm in breast cancer biology. **Molecular And Cellular Endocrinology**, v. 457, p.13-19, dez. 2016.
- CASTRO-CORREIA, C.; FONTOURA, M.. A influência da exposição ambiental a disruptores endócrinos no crescimento e desenvolvimento de crianças e adolescentes. **Revista Portuguesa de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo**, v. 10, n. 2, p.186-192, jul. 2015.

DIAMANTI-KANDARAKIS E., BOURGUIGNON J.P., GIUDICE L.C., HAUSER R., PRINS G.S., SOTO A.M., et al. Endocrine-Disrupting Chemicals: An Endocrine Society Scientific Statement. **Endocr Rev.** v. 30, n. 4., p. 293-342, 2009.

DIORIO, C.; DUMAS, I.; SANDANGER, T.M.; AYOTTE, P. Levels of circulating polychlorinated biphenyls and mammographic breast density. **Anticancer Res.** v. 33, n. 12. p. 5483-9, 2013. [incluído na revisão]

ERIKSSON, Louise et al. Possible influence of mammographic density on local and locoregional recurrence of breast cancer. **Breast Cancer Research**, v. 15, n. 4, p.01-09, 11 jul. 2013.

FERRO, Roberto et al. Pesticides and Breast Cancer. **Advances In Breast Cancer Research**, v. 01, n. 03, p.30-35, 2012.

FOLKERD, Elizabeth; DOWSETT, Mitch. Sex hormones and breast cancer risk and prognosis. **The Breast**, v. 22, p.38-43, ago. 2013.

FREITAS, Claudia Sondermann. Estendendo o Conhecimento sobre a Família Her-Receptores para o Fator de Crescimento Epidérmico e seus ligantes às Malignidades Hematológicas. **Revista Brasileira de Cancerologia**, Rio de Janeiro, v. 54, n.1, p.79-86, 2008.

GIULIVO, Monica et al. Human exposure to endocrine disrupting compounds: Their role in reproductive systems, metabolic syndrome and breast cancer. A review. **Environmental Research**, v. 151, p.251-264, nov. 2016.

IBARLUZEA, J.M.; FERNÁNDEZ, M.F.; SANTA-MARINA, L.; OLEA-SERRANO, M.F.; RIVAS, A.M.; AURREKOETXEA, J.J. et al. **Cancer Causes Control.** v. 15, n. 6, p. 591-600, 2004. [incluído na revisão]

INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER JOSÉ ALENCAR GOMES DA SILVA. Estimativa 2018: incidência de câncer no Brasil. Coordenação de Prevenção e Vigilância. Rio de Janeiro: INCA, 2017. Disponível em: < <http://www.inca.gov.br/estimativa/2018/estimativa-2018.pdf> > Acessado em 23 de março de 2018.

KOPRAS, E. et al. Actions of endocrine-disrupting chemicals on stem/progenitor cells during development and disease. **Endocrine Related Cancer**, v. 21, n. 2, p.1-12, 26 nov. 2013.

LECOMTE, Sylvain et al. Emerging Estrogenic Pollutants in the Aquatic Environment and Breast Cancer. **Genes**, v. 8, n. 9, p.229-249, 15 set. 2017.

LEÓN-OLEA, Martha et al. Current concepts in neuroendocrine disruption. **General And Comparative Endocrinology**, v. 203, p.158-173, jul. 2014.

LOUIS, Lydia M. et al. A prospective study of cancer risk among Agricultural Health Study farm spouses associated with personal use of organochlorine insecticides. **Environmental Health**, v. 16, n. 1, p.1-11, 6 set. 2017.

LUKONG, Kiven Erique. Understanding breast cancer – The long and winding road. **Bba Clinical**, v. 7, p.64-77, jun. 2017.

MACON, Madisa B.; FENTON, Suzanne E.. Endocrine Disruptors and the Breast: Early Life Effects and Later Life Disease. **Journal Of Mammary Gland Biology And Neoplasia**, v. 18, n. 1, p.43-61, 17 fev. 2013.

MONNERET, Claude. What is an endocrine disruptor? **Comptes Rendus Biologies**, v. 340, n. 9-10, p.403-405, set. 2017.

MUSCOGIURI, Giovanna et al. Obesogenic endocrine disruptors and obesity: myths and truths. **Archives Of Toxicology**, 3 out. 2017.

POSNACK, Nikki Gillum et al. The Adverse Cardiac Effects of Di(2-ethylhexyl)phthalate and Bisphenol A. **Cardiovascular Toxicology**, v. 14, n. 4, p.339-357, 9 maio 2014.

QUAGLIARIELLO, Vincenzo et al. Metabolic syndrome, endocrine disruptors and prostate cancer associations: biochemical and pathophysiological evidences. **Oncotarget**, p.30606-30616, 18 jul. 2015.

RACHOŃ, Dominik. Endocrine disrupting chemicals (EDCs) and female cancer: Informing the patients. **Reviews In Endocrine And Metabolic Disorders**, v. 16, n. 4, p.359-364, dez. 2015.

RAGHAVENDRA, Akshara et al. Mammographic breast density is associated with the development of contralateral breast cancer. **Cancer**, v. 123, n. 11, p.1935-1940, 30 jan. 2017.

REED, Casey E.; FENTON, Suzanne E.. Exposure to diethylstilbestrol during sensitive life stages: A legacy of heritable health effects. **Birth Defects Research Part C: Embryo Today**, v. 99, n. 2, p.134-146, jun. 2013.

RICHARDSON, W.S. et al. The well- built clinical question: a key to evidence-based decisions. **ACP Journal Club**, Philadelphia, v. 123, n. 3, p. A12-A13, 1995.

RODGERS, Kathryn M. et al. Environmental chemicals and breast cancer: An updated review of epidemiological literature informed by biological mechanisms. **Environmental Research**, v. 160, p.152-182, jan. 2018.

ROONEY, Andrew A. et al. Systematic Review and Evidence Integration for Literature-Based Environmental Health Science Assessments. **Environmental Health Perspectives**, v. 122, n. 7, p.711-718, jul. 2014.

RUTKOWSKA, Aleksandra Z. et al. Endocrine disrupting chemicals as the potential risk factor for estrogen-dependent cancers. **Polish Archives Of Internal Medicine**, p.562-570, 9 ago. 2016.

SCSUKOVA, Sona; ROLLEROVA, Eva; MLYNARCIKOVA, Alzbeta Bujnakova. Impact of endocrine disrupting chemicals on onset and development of female reproductive disorders and hormone-related cancer. **Reproductive Biology**, v. 16, n. 4, p.243-254, dez. 2016.

SHAFEI, Ayman et al. Stop eating plastic, molecular signaling of bisphenol A in breast cancer. **Environmental Science And Pollution Research**, v. 25, n. 24, p.23624-23630, 29 jun. 2018.

SIDDIQUE, Shabana; KUBWABO, Cariton; HARRIS, Shelley A.. A review of the role of emerging environmental contaminants in the development of breast cancer in women. **Emerging Contaminants**, v. 2, n. 4, p.204-219, dez. 2016.

SIFAKIS, Stavros et al. Human exposure to endocrine disrupting chemicals: effects on the male and female reproductive systems. **Environmental Toxicology And Pharmacology**, v. 51, p.56-70, abr. 2017.

SILVA, Alessandra Estrêla da; SERAKIDES, Rogéria; CASSALI, Geovanni Dantas. Carcinogênese hormonal e neoplasias hormônio-dependentes. **Ciência Rural**, Santa Marta, v. 34, n. 2, p.625-633, abr. 2004.

SOARES, A. et al. Nonylphenol in the environment: A critical review on occurrence, fate, toxicity and treatment in wastewaters. **Environment International**, v. 34, n. 7, p.1033-1049, out. 2008.

SPRAGUE, Brian L et al. Circulating serum xenoestrogens and mammographic breast density. **Breast Cancer Research**, v. 15, n. 3, p.45, 2013 [incluído na revisão]

STELLMAN, S.D.; DJORDJEVIC, M.V.; BRITTON, J.A.; MUSCAT, J.E.; CITRON, M.L.; KEMENY, M., et al. Breast cancer risk in relation to adipose concentrations of organochlorine pesticides and polychlorinated biphenyls in Long Island, New York. **Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.** v. 9. n. 11, p. 1241-1249, 2000. [incluído na revisão]

SUBRAMANI, Ramadevi et al. Role of Growth Hormone in Breast Cancer. **Endocrinology**, v. 158, n. 6, p.1543-1555, 3 abr. 2017.

TAPIA-OROZCO, Natalia et al. Environmental epigenomics: Current approaches to assess epigenetic effects of endocrine disrupting compounds (EDC's) on human health. **Environmental Toxicology And Pharmacology**, v. 51, p.94-99, abr. 2017.

TEITELBAUM, Susan L.; BELPOGGI, Fiorella; REINLIB, Les. Advancing research on endocrine disrupting chemicals in breast cancer: Expert panel recommendations. **Reproductive Toxicology**, v. 54, p.141-147, jul. 2015.

USMAN, Afia; AHMAD, Masood. From BPA to its analogues: Is it a safe journey?. **Chemosphere**, v. 158, p.131-142, set. 2016.

VILELA, Caren Leite Spindola; BASSIN, João Paulo; PEIXOTO, Raquel Silva. Water contamination by endocrine disruptors: Impacts, microbiological aspects and trends for environmental protection. **Environmental Pollution**, v. 235, p.546-559, abr. 2018.

VORKAMP, Katrin. An overlooked environmental issue? A review of the inadvertent formation of PCB-11 and other PCB congeners and their occurrence in consumer products and in the environment. **Science Of The Total Environment**, v. 541, p.1463-1476, 2016.

WALKER, Deena M.; GORE, Andrea C.. Transgenerational neuroendocrine disruption of reproduction. **Nature Reviews Endocrinology**, v. 7, n. 4, p.197-207, 25 jan. 2011.

WANG, Zhe; LIU, Huiyu; LIU, Sijin. Low-Dose Bisphenol A Exposure: A Seemingly Instigating Carcinogenic Effect on Breast Cancer. **Advanced Science**, v. 4, n. 2, p.1600248-1600261, 21 nov. 2017.

YANG, Mihi et al. Effects of bisphenol A on breast cancer and its risk factors. **Archives Of Toxicology**, v. 83, n. 3, p.281-285, 9 out. 2008. [incluído na revisão]

APÊNDICE A. Artigos excluídos e motivos das exclusões (n=38)

Autor, ano	Motivo da exclusão
1. Bidgoli et al., 2011	3
2. Bradlow et al., 1995	2
3. Brophy et al., 2012	4
4. Brown et al., 2002	3
5. Crooke et al., 2011	3
6. Danjou et al., 2015	4
7. Dey et al., 2010	3
8. DiSilvestro et al., 2005	3
9. Donovan et al., 2007	1
10. Dunlap et al., 2017	2
11. Fenton, 2006	1
12. Fuhman et al., 2009	3
13. Guinter et al., 2018	3
14. Huang et al., 2012	3
15. Jeong et al., 2017	1
16. Johnson et al., 2016	2
17. Kim et al., 2016	3
18. Liu et al., 2015	4
19. Luciani-Torres et al., 2015	2
20. Mackey et al., 2012	3
21. McDonald et al., 2018	4
22. McGrath, 2009	1
23. Moore et al., 2016	3
24. Mora-Pinzon et al., 2018	3
25. Muran et al., 2015	3
26. Oh et al., 2016	3
27. Reed e Fenton, 2013	1
28. Reynolds et al., 2004	4
29. Sampon et al., 2017	3
30. Taylor et al., 2018	4
31. Thompson et al., 2005	4

32. Treviño et al., 2015	1
33. Ulutas et al., 2015	3
34. Viel et al., 2008	4
35. Villeneuve et al., 2010	4
36. Villeneuve et al., 2011	4
37. Wolff, 1995	1
38. Zota et al., 2010	4

1.BIGDOLI, Sepideh Arbabi et al. Association between Glycodelin and Aryl Hydrocarbon Receptor in Iranian Breast Cancer Patients: Impact of Environmental Endocrine Disrupting Chemicals. Asian Pacific Journal of Cancer Prevention, v.12, n. 9, p. 2431 – 2435, 2011.	
2.BRADLOW, H. Leon et al. Effects of Pesticides on the Ratio of 16a/2-Hydroxyestrone: A Biologic Marker of Breast Cancer Risk. Environmental Health Perspectives , v. 103, p.147-150, out. 1995.	
3.BROPHY, James T et al. Breast cancer risk in relation to occupations with exposure to carcinogens and endocrine disruptors: a Canadian case–control study. Environmental Health , v. 11, n. 1, p.1-17, 19 nov. 2012	
4.BROWN, Blakely D. et al. Types of Dietary Fat and Soy Minimally Affect Hormones and Biomarkers Associated With Breast Cancer Risk in Premenopausal Women. Nutrition And Cancer , v. 43, n. 1, p.22-30, maio 2002.	
5.CROOKE, P. S. et al. Estrogen Metabolism and Exposure in a Genotypic-Phenotypic Model for Breast Cancer Risk Prediction. Cancer Epidemiology Biomarkers & Prevention , v. 20, n. 7, p.1502-1515, 24 maio 2011	
6.DANJOU, Aurélie Mn et al. Estimated dietary dioxin exposure and breast cancer risk among women from the French E3N prospective cohort. Breast Cancer Research , v. 17, n. 1, p.1-10, 17 mar. 2015.	
7.DEY, Subhojit et al. Urban–rural differences in breast cancer incidence by hormone receptor status across 6 years in Egypt. Breast Cancer Research And Treatment , v. 120, n. 1, p.149-160, 23 jun. 2009.	
8.DISILVESTRO, Robert et al. Soy isoflavone supplementation elevates erythrocyte superoxide dismutase, but not plasma ceruloplasmin in postmenopausal breast cancer survivors. Breast Cancer Research And Treatment , v. 89, n. 3, p.251-255, fev. 2005.	
9.DONOVAN, Maryann et al. Personal care products that contain estrogens or xenoestrogens may increase breast cancer risk. Medical Hypotheses , v. 68, n. 4, p.756-766, jan. 2007.	

-
- 10.DUNLAP, Tareisha L. et al. Red Clover Aryl Hydrocarbon Receptor (AhR) and Estrogen Receptor (ER) Agonists Enhance Genotoxic Estrogen Metabolism. **Chemical Research In Toxicology**, v. 30, n. 11, p.2084-2092, 19 out. 2017.
-
- 11.FENTON, Suzanne E.. Endocrine-Disrupting Compounds and Mammary Gland Development: Early Exposure and Later Life Consequences. **Endocrinology**, v. 147, n. 6, p.18-24, jun. 2006.
-
- 12.FUHRMAN, B. J. et al. Soy Intake is Associated with Increased 2-Hydroxylation and Decreased 16-Hydroxylation of Estrogens in Asian-American Women. **Cancer Epidemiology Biomarkers & Prevention**, v. 18, n. 10, p.2751-2760, 29 set. 2009.
-
- 13.GUINTER, Mark A. et al. A dietary pattern based on estrogen metabolism is associated with breast cancer risk in a prospective cohort of postmenopausal women. **International Journal Of Cancer**, v. 143, n. 3, p.580-590, 6 abr. 2018.
-
- 14.HUANG, Jiang et al. Analysis of multiplex endogenous estrogen metabolites in human urine using ultra-fast liquid chromatography–tandem mass spectrometry: A case study for breast cancer. **Analytica Chimica Acta**, v. 711, p.60-68, jan. 2012.
-
- 15.JEONG, Hyeri; KIM, Jongwoon; KIM, Youngjun. Identification of Linkages between EDCs in Personal Care Products and Breast Cancer through Data Integration Combined with Gene Network Analysis. **International Journal Of Environmental Research And Public Health**, v. 14, n. 10, p.1-17, 30 set. 2017.
-
- 16.JOHNSON, Kailee A. et al. Glycone-rich Soy Isoflavone Extracts Promote Estrogen Receptor Positive Breast Cancer Cell Growth. **Nutrition And Cancer**, v. 68, n. 4, p.622-633, 4 abr. 2016.
-
- 17.KIM, Sangmi et al. Systemic Levels of Estrogens and PGE2 synthesis in Relation to Postmenopausal Breast Cancer Risk. **Cancer Epidemiology Biomarkers & Prevention**, v. 26, n. 3, p.383-388, 18 nov. 2016.
-
- 18.LIU, Ruiling et al. Residential Exposure to Estrogen Disrupting Hazardous Air Pollutants and Breast Cancer Risk. **Epidemiology**, v. 26, n. 3, p.365-373, maio 2015.
-
- 19.LUCIANI-TORRES, Maria Gloria et al. Exposure to the polyester PET precursor—terephthalic acid induces and perpetuates DNA damage-harboring non-malignant human breast cells. **Carcinogenesis**, v. 36, n. 1, p.168-176, 19 nov. 2014.
-
- 20.MACKEY, R. H. et al. Hormone Therapy, Estrogen Metabolism, and Risk of Breast Cancer in the Women's Health Initiative Hormone Therapy Trial. **Cancer Epidemiology Biomarkers & Prevention**, v. 21, n. 11, p.2022-2032, 29 ago. 2012.
-
- 21.MCDONALD, Jasmine A. et al. Hair product use, age at menarche and mammographic breast density in multiethnic urban women. **Environmental Health**, v. 17, n. 1, p.1-8, 4 jan. 2018.
-
- 22.MCGRATH, Kris G.. Apocrine sweat gland obstruction by antiperspirants allowing transdermal absorption of cutaneous generated hormones and pheromones as a link to the observed incidence rates of breast and prostate cancer in the 20th century. **Medical Hypotheses**, v. 72, n. 6, p.665-674, jun. 2009.
-

-
- 23.MOORE, Steven C. et al. Endogenous Estrogens, Estrogen Metabolites, and Breast Cancer Risk in Postmenopausal Chinese Women. **Journal Of The National Cancer Institute**, v. 108, n. 10, p.1-12, 18 maio 2016.
-
- 24.MORA-PINZON, Maria C. et al. Urinary Magnesium and Other Elements in Relation to Mammographic Breast Density, a Measure of Breast Cancer Risk. **Nutrition And Cancer**, v. 70, n. 3, p.441-446, 14 mar. 2018. Informa UK Limited.
-
- 25.MURAN, Peter J. et al. Breast Health and Reducing Breast Cancer Risk: A Functional Medicine Approach. **The Journal Of Alternative And Complementary Medicine**, v. 21, n. 6, p.321-326, jun. 2015.
-
- 26.OH, Hannah et al. Relation of Serum Estrogen Metabolites with Terminal Duct Lobular Unit Involution Among Women Undergoing Diagnostic Image-Guided Breast Biopsy. **Hormones And Cancer**, v. 7, n. 5-6, p.305-315, 2 maio 2016.
-
- 27.REED, Casey E.; FENTON, Suzanne E.. Exposure to diethylstilbestrol during sensitive life stages: A legacy of heritable health effects. **Birth Defects Research Part C: Embryo Today**, v. 99, n. 2, p.134-146, jun. 2013.
-
- 28.REYNOLDS, Peggy et al. Residential proximity to agricultural pesticide use and incidence of breast cancer in the California Teachers Study cohort. **Environmental Research**, v. 96, n. 2, p.206-218, out. 2004.
-
- 29.SAMPSON, Joshua N. et al. Association of Estrogen Metabolism with Breast Cancer Risk in Different Cohorts of Postmenopausal Women. **Cancer Research**, v. 77, n. 4, p.918-925, 23 dez. 2016.
-
- 30.TAYLOR, Kyla W. et al. Associations between Personal Care Product Use Patterns and Breast Cancer Risk among White and Black Women in the Sister Study. **Environmental Health Perspectives**, v. 126, n. 2, p.0270111-0270118, fev. 2018.
-
- 31.THOMPSON, Deborah et al. Occupational exposure to metalworking fluids and risk of breast cancer among female autoworkers. **American Journal Of Industrial Medicine**, v. 47, n. 2, p.153-160, 2005.
-
- 32.TREVIÑO, Lindsey S.; WANG, Quan; WALKER, Cheryl L.. Hypothesis: Activation of rapid signaling by environmental estrogens and epigenetic reprogramming in breast cancer. **Reproductive Toxicology**, v. 54, p.136-140, jul. 2015.
-
- 33.ULUTAŞ, Onur Kenan et al. Blood concentrations and risk assessment of persistent organochlorine compounds in newborn boys in Turkey. A pilot study. **Environmental Science And Pollution Research**, v. 22, n. 24, p.19896-19904, 21 ago. 2015.
-
- 34.VIEL, Jean-françois et al. Dioxin emissions from a municipal solid waste incinerator and risk of invasive breast cancer: a population-based case-control study with GIS-derived exposure. **International Journal Of Health Geographics**, v. 7, n. 1, p.1-8, 2008.
-
- 35.VILLENEUVE, S. et al. Occupation and occupational exposure to endocrine disrupting chemicals in male breast cancer: a case-control study in Europe. **Occupational And Environmental Medicine**, v. 67, n. 12, p.837-844, 25 ago.
-

36.VILLENEUVE, Sara et al. Breast cancer risk by occupation and industry: Analysis of the CECILE study, a population-based case-control study in France. **American Journal Of Industrial Medicine**, v. 54, n. 7, p.499-509, 6 abr. 2011.

37.WOLFF, M S. Pesticides--how research has succeeded and failed in informing policy: DDT and the link with breast cancer.. **Environmental Health Perspectives**, v. 103, n. 6, p.87-91, set. 1995.

38.ZOTA, Ami R et al. Self-reported chemicals exposure, beliefs about disease causation, and risk of breast cancer in the Cape Cod Breast Cancer and Environment Study: a case-control study. **Environmental Health**, v. 9, n. 1, p.1-16, 20 jul. 2010.

Diagrama de matriz de risco de viés com eixos de "Risco de viés" (vertical) e "Impacto no resultado" (horizontal).

- Eixo Vertical (Risco de viés):**
 - Alto (verde)
 - Baixo (laranja)
- Eixo Horizontal (Impacto no resultado):**
 - Alto (verde)
 - Baixo (laranja)

Quadrantes de risco:

- Alto risco de viés:**
 - Alto impacto no resultado: Definitivamente alto risco de viés (quadrante verde)
 - Baixo impacto no resultado: Provavelmente alto risco de viés (quadrante laranja)
- Baixo risco de viés:**
 - Alto impacto no resultado: Provavelmente baixo risco de viés (quadrante laranja)
 - Baixo impacto no resultado: Definitivamente baixo risco de viés (quadrante verde)

Bias Domains and Questions	Experimental Animal ¹	Human Controlled Trials ²	Cohort	Case-control ³	Cross-sectional	Case Series
Selection Bias						
1. Was administered dose or exposure level adequately randomized?	X	X				
2. Was allocation to study groups adequately concealed?	X	X				
3. Did selection of study participants result in appropriate comparison groups?			X	X	X	
Confounding Bias						
4. Did the study design or analysis account for important confounding and modifying variables?			X	X	X	X
Performance Bias						
5. Were experimental conditions identical across study groups?	X					
6. Were the research personnel and human subjects blinded to the study group during the study?	X	X				
Attrition/Exclusion Bias						
7. Were outcome data complete without attrition or exclusion from analysis?	X	X	X	X	X	
Detection Bias						
8. Can we be confident in the exposure characterization?	X	X	X	X	X	X
9. Can we be confident in the outcome assessment?	X	X	X	X	X	X
Selective Reporting Bias						
10. Were all measured outcomes reported?	X	X	X	X	X	X
Other Sources of Bias						
11. Were there no other potential threats to internal validity (e.g., statistical methods were appropriate and researchers adhered to the study protocol)?	X	X	X	X	X	X

¹Experimental animal studies are controlled exposure studies. Non-human animal observational studies could be evaluated using the design features of observational human studies such as cross-sectional study design.

²Human Controlled Trials (HCTs): studies in humans with a controlled exposure, including Randomized Controlled Trials (RCTs) and non-randomized experimental studies

³Cross-sectional studies include population surveys with individual data (e.g., NHANES) and population surveys with aggregate data (i.e., ecological studies).

		Risk of Bias Domains and Ratings											
	Category	Guidance	Key Criteria			Other RoB Criterion							
			Can we be confident in the exposure characterization?	Can we be confident in the outcome assessment?	Did the study design or analysis account for important confounding and modifying variables?	Other RoB criteria	Other RoB criteria	Other RoB criteria	Other RoB criteria	Other RoB criteria	Other RoB criteria	Other RoB criteria	Other RoB criteria
<ul style="list-style-type: none">• Tier 1: A study must be rated as “definitely low” or “probably low” risk of bias for key elements AND have most other applicable items answered “definitely low” or “probably low” risk of bias. <p>Example of key risk of bias elements for observational human studies:</p> <ul style="list-style-type: none">○ Can we be confident in the exposure characterization?○ Can we be confident in the outcome assessment?○ Does the study design or analysis account for important confounding variables? <ul style="list-style-type: none">• Tier 2: Study meets neither the criteria for 1st or 3rd tiers.• Tier 3: A study must be rated as “definitely high” or “probably high” risk of bias for key elements AND have most other applicable items answered “definitely high” or “probably high” risk of bias.													

